



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Nefropatia IgA: uma revisão sobre a abordagem terapêutica**

**João Paulo Pimenta Fernandes**

Dissertação para obtenção do Grau de mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Catarina Santos

**Covilhã, março de 2018**

*“Se eu vi mais longe, foi por estar de pé sobre ombros de gigantes.”*

Isaac Newton

## Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos os que de alguma forma contribuíram para o processo de realização desta dissertação. Um agradecimento especial à Dr.<sup>a</sup> Catarina Santos, pela disponibilidade e pelos ensinamentos que me transmitiu, e à minha família e amigos pelo apoio ao longo do curso.

## Resumo

A nefropatia por Imunoglobulina A constitui a glomerulonefrite primária mais comum a nível mundial. Esta é principalmente diagnosticada no início da vida adulta ou na infância e parece ser uma doença com alguma predileção pelo sexo masculino.

Quanto à fisiopatologia, esta ainda não está completamente estabelecida, no entanto sabe-se que é o resultado de um fenómeno de “multi-hit”. O aumento da produção de IgA com défice de galactose constitui o primeiro hit, seguindo-se o reconhecimento destas moléculas por anticorpos antiglicanos. Do reconhecimento surge a formação de complexos imunes circulantes. O depósito destes complexos inicia uma reação mesangial que resulta em excessiva proliferação celular, excesso de matriz extracelular e mesmo de produção de citocinas.

No que concerne à apresentação clínica e curso da doença, a principal marca desta doença é a heterogeneidade. A apresentação mais frequente é caracterizada por um episódio de hematúria macroscópica durante uma infeção do trato respiratório ou gastrointestinal, que ocorre tradicionalmente em doente jovem.

O diagnóstico definitivo desta doença continua dependente da análise histológica de material obtido por biópsia renal, nomeadamente a deteção de depósitos mesangiais de IgA. Contudo muitos outros testes podem ser utilizados como auxiliares de diagnóstico.

A avaliação do prognóstico é também um passo importante na avaliação da nefropatia por IgA e existem preditores clínicos e histológicos, sendo que o grau de proteinúria é um dos fatores de prognóstico mais fiável.

Relativamente à abordagem terapêutica, não existem ainda tratamentos específicos para esta patologia. As guidelines propõem opções terapêuticas que em alguns pontos são contraditórias. As estratégias terapêuticas mais utilizadas prendem-se com o uso de bloqueadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona, de óleo de peixe, de antiagregantes plaquetários, de corticosteroides e de diversos imunossupressores. Opções cirúrgicas como a realização de amigdalectomia ou transplantação renal foram também propostas. E mesmo intervenções ao nível do estilo de vida parecem ser efetivas. Contudo, é importante ressaltar, que a maior parte destas opções terapêuticas não são aceites de forma consensual.

## Palavras-Chave

Nefropatia por IgA; glomerulonefrite; imunoglobulina A;

## Abstract

IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis worldwide. This is primarily diagnosed in the beginning of the adult life or during the childhood and it seems to be more commonly associated to the male gender.

With regards to pathophysiology, it is found not to be completely established, even though it is known that it is the result of a “multi-hit” phenomenon. The increase of IgA production with a deficit of galactose composes the first hit. It is followed by these molecules recognition by anti-glycan antibodies. From the recognition arise the formation of immune complexes. And the deposit of these complexes begins a mesangial reaction that results in an excess of cell proliferation, excess of extracellular matrix and even the production of cytokine.

Regarding the clinical presentation and disease course, the principal marking relates to heterogeneity. Its most common manifestation is characterized by a visible hematuria episode during a respiratory tract or gastrointestinal infection, generally in a young patient.

The definitive diagnosis is still dependent on the histologic analysis of material obtained through a kidney biopsy, namely the IgA mesangial deposit detection. However, a significant amount of other testing can be used as diagnostic aids.

The prognosis evaluation is also an important step in the IgA nephropathy evaluation and there are clinical and histologic predictors, being the proteinuria extent one of the most reliable diagnostic factors.

As for the therapeutic approach, there are not yet specific treatments for this pathology. And even the guidelines propose therapeutical options that are contradictory. The treatment strategies more commonly used attach themselves to the use of renin-angiotensin-axis blockers, fish oil, antiplatelets, corticosteroids and other immunosuppressants. Surgical options such as tonsillectomy or renal transplantation were also proposed. And even the lifestyle interventions seem to be effective. Nevertheless, it is important to emphasize that most of these therapeutical options are not consensual.

## Keywords

IgA nephropathy; glomerulonephritis; immunoglobulin A;

# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras-Chave .....	iv
Abstract.....	v
Keywords .....	v
Índice .....	vi
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
Introdução.....	1
Metodologia .....	2
Desenvolvimento .....	3
Capítulo 1: Nefropatia por IgA.....	3
1. Definição .....	3
2. Epidemiologia .....	3
3. Fisiopatologia.....	4
4. Considerações genéticas .....	7
5. Apresentação clínica e curso da doença.....	8
6. Diagnóstico.....	9
7. Púrpura Henoch-Schönlein .....	13
8. Fatores de Prognóstico .....	13
Capítulo 2: Abordagem terapêutica .....	17
1. Terapêutica anti-hipertensiva e anti-proteinúrica .....	18
2. Óleo de peixe.....	19
3. Amigdalectomia.....	20
4. Antiagregantes plaquetários .....	20
5. Terapêutica substitutiva da função renal .....	21
6. Corticosteroides.....	21
7. Outros imunossupressores .....	22

8. Intervenções não farmacológicas .....	23
9. Em investigação .....	23
Conclusões .....	25
Bibliografia .....	27

## Lista de Figuras

- Figura 1 - Imagens de microscopia ótica mostrando à esquerda um glomérulo normal, e à direita salienta-se aumento da matriz mesangial, bem como ligeira hiperplasia celular 10
- Figura 2 - Imagem de imunofluorescência demonstrando positividade para depósitos de IgA a nível mesangial 11
- Figura 3 - Observação de depósitos mesangiais eletrodensos através de técnica de microscopia eletrônica 12



# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Fatores de prognóstico clínicos/laboratoriais da NIgA	15
Tabela 2 - Classificação de Oxford para a NIgA	16

# Lista de Acrónimos

NIgA - Nefropatia por imunoglobulina A

IgA - Imunoglobulina A

Gd-IgA1 - IgA1 com défice de galactose

IgG - Imunoglobulina G

Ig - Imunoglobulina

IgA1 - Imunoglobulina A subclasse 1

IgA2 - Imunoglobulina A subclasse 2

C1GalT1 - B1,3-galactosiltransferase

Cosmc - b3-gal-T-chaperona molecular específica

ST6GalNac2 - 6-GalNac-sialotransferase 2

GWAS - estudos de associação genómica

IgM - Imunoglobulina M

PHS - Púrpura Henoch-Schönlein

IL-6 - Interleucina 6

MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos

IECAs - Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

ARAs - Antagonistas do Recetor da Angiotensina II

ENA - Enalapril

LOS - Losartan

# Introdução

A nefropatia por Imunoglobulina A (NlgA), descrita por Berger e Hinglais em 1968 num artigo intitulado “Les dépôts intercapillaires d’IgA-igG”, é a glomerulonefrite mais frequente em diversas partes do mundo, e mesmo nos dias de hoje mantém-se uma importante causa de doença renal terminal. (1-3)

A doença de Berger reveste-se de especial importância pois é a glomerulonefrite primária que mais progride para falência renal, no entanto esta realidade nem sempre foi evidente. (2,4)

A importância desta doença a nível mundial é clara, como tal 50 anos volvidos desde a primeira descrição seria expectável que se soubesse muito mais acerca desta patologia. A falta de conhecimento científico resulta em dificuldades para o médico e em ultima instância para a saúde do doente. O exemplo paradigmático deste défice de informação é o tratamento, uma vez que não existe nenhum tratamento específico para a doença, e, para além disso os tratamentos utilizados não são de forma alguma consensuais.

Com esta dissertação pretende-se sintetizar de forma global a NlgA em todos os seus componentes nomeadamente: epidemiologia, fisiopatologia, considerações genéticas, apresentação clínica, curso da doença, diagnóstico, prognóstico e tratamento. Sendo que o tratamento será alvo de especial enfoque por ser uma das áreas com maior relevância clínica e também simultaneamente menos consensual.

## Metodologia

A revisão bibliográfica baseou-se numa pesquisa de artigos científicos obtidos a partir de bases de artigos científicos, nomeadamente a U.S. National Library of Medicine (PubMed) e o MedScape.

No que concerne aos artigos científicos, foram apenas considerados artigos posteriores ao ano 2000, que estivessem escritos em língua inglesa ou língua portuguesa.

Como palavras chave para a pesquisa utilizaram-se as seguintes: IgA; IgA nephropathy; IgA nephropathy treatment; IgA nephropathy pathogenesis.

# Desenvolvimento

## Capítulo 1: Nefropatia por IgA

### 1. Definição

A definição de NIgA consiste na identificação de depósitos de IgA ao longo do mesângio por microscopia de imunofluorescência. Contudo, uma percentagem significativa da população saudável possui estes depósitos, e também outras doenças estão associadas ao aparecimento de tais depósitos a nível renal, alguns dos quais indistinguíveis dos criados na doença de Berger. (5,6) Como tal, a definição de NIgA não é simples, sendo esta glomerulonefrite caracterizada pelos depósitos de IgA associados a uma nefrite, e do ponto de vista clínico a hematúria é o seu principal sinal. (5)

A Nefropatia por IgA é caracterizada pela elevada heterogeneidade ao nível da apresentação da doença, do curso clínico, dos achados histopatológicos e da epidemiologia. Para além disso, diferenças muito relevantes são encontradas em função da região do globo em estudo. (5)

### 2. Epidemiologia

O diagnóstico de NIgA faz-se com base nos achados da biópsia renal. A necessidade de realização deste procedimento pode ser uma forte causadora de viés, no que concerne à determinação da prevalência desta patologia, já que o acesso a biópsia é desigual nas diferentes regiões do globo. Como tal, as prevalências devem ser sempre avaliadas de forma cautelosa, pois em países onde o acesso aos cuidados de saúde seja limitado a NIgA será necessariamente subdiagnosticada. (4,7)

Por este facto, a incidência é muito variável entre países. Em países asiáticos a NIgA é o motivo de até 40% das biópsias renais, percentagem que desce para 20% nos países europeus, e cerca de 5-10% na América do Norte. No continente Africano esta percentagem ronda os 5%. (8) No que concerne ao continente europeu, a prevalência é superior nos países mediterrânicos. (5) A NIgA é principalmente diagnosticada durante a infância e no início da vida adulta (20-30anos). (4) Alguns estudos estimaram que a incidência anual de NIgA nos Estados Unidos da América ronda 1 caso por 100000 pessoas, o que implica que 1 pessoa em cada 1400 irá desenvolver esta patologia em algum momento da sua vida. Em crianças, a

incidência é inferior e rondou os 0.5 casos por 100000 pessoas. (9) É também importante destacar que esta é a glomerulonefrite mais comum e uma das principais causas de doença renal crónica. (10)

Relativamente à prevalência ponderada para o sexo é identificada uma predominância masculina. (4) Estudos de coorte revelaram que o rácio masculino-feminino é próximo de 1:1 na Ásia, mas cerca de 2:1 na América do Norte. Relativamente a este assunto são encontradas algumas disparidades no valor dos rácios, ainda que exista alguma concordância ao nível da preponderância do sexo masculino. (2,11)

De relevo é igualmente a ocorrência de casos familiares que podem representar até 5% dos casos de NIgA. Os casos familiares são mais frequentes na Europa do que no continente asiático, e sendo a frequência superior nos países do sul da Europa. (5)

### 3. Fisiopatologia

A NIgA é uma doença nefrológica na qual o rim é o alvo de uma agressão de origem sistémica. Esta constatação foi alcançada através da análise de dados de transplantes renais. Verificou-se que em doentes com NIgA a quem foi realizado transplante renal esta doença recorreu no período pós-transplante. Por outro lado, rins de pacientes com NIgA, que foram utilizados em doentes sem esta patologia apresentaram uma diminuição dos depósitos de IgA, ou seja, houve clearance destes depósitos. (1) Estes dois dados permitem concluir que, pelo menos em parte, a fisiopatologia desta doença tem contribuições extra-renais.

Atualmente a fisiologia da NIgA ainda não se encontra totalmente estabelecida, no entanto a corrente mais aceite atualmente defende que a doença se deve a um fenómeno de “multi-hit”. (1) Ou seja, a doença para se estabelecer necessita que várias etapas patológicas ocorram e não é simplesmente causada por uma única alteração. Neste sentido, foram identificados quatro passos fulcrais:

Hit 1 - Aumento da produção de IgA1 com défice de galactose (Gd-IgA1) devido à expressão e atividade anormais das glicotransferases presentes nas células produtoras de IgA1;

Hit 2 - A Gd-IgA1 é reconhecida como um antígeno por anticorpos antiglicanos;

Hit 3 - Formação de complexos imunes circulantes devido à ligação da Gd-IgA1 aos respetivos autoanticorpos;

Hit 4 - Depósito dos complexos imunes a nível renal, onde uma reação mesangial é iniciada com proliferação celular, excesso de matriz extracelular e produção de citocinas. (4)

## i. Primeiro hit

A IgA é a imunoglobulina mais produzida em humanos, de tal forma que a sua produção diária excede a de todas as outras imunoglobulinas combinadas. Contudo, ao nível plasmático a sua expressão é inferior à da Imunoglobulina G (IgG), uma vez que a IgA possui uma semivida inferior, e também ao facto de a maioria desta imunoglobulina (Ig) ser destinada às mucosas. (7,12) A IgA, nos seres humanos e primatas, existe em duas subclasses distintas, imunoglobulina A subclasse 1 (IgA1) e imunoglobulina A subclasse 2 (IgA2), e ambas podem ocorrer isoladas ou em polímeros. (7) Nas mucosas a imunoglobulina A ocorre apenas sob a forma polimérica. A nível sistémico pode ser identificada quer na forma polimérica quer na monomérica. A medula óssea, gânglios linfáticos e baço são as principais fontes de IgA sistémica e a IgA1 corresponde a 90% da IgA sérica. (13)

Apenas a IgA1 é implicada na NIgA. (7,14) Este facto deve-se às diferenças constitucionais das duas subclasses. A IgA1 possui uma estrutura diferenciadora, denominada região “hinge”. Esta região localiza-se entre o primeiro e o segundo domínio constante da cadeia pesada alfa. Os aminoácidos serina e treonina aí presentes, possuem resíduos para que a O-glicosilação ocorra. (1) Neste processo são adicionadas, primariamente, moléculas de N-acetilglicosamina. Adicionalmente, podem ser acopladas moléculas de ácido siálico ou de galactose. A adição de galactose é catalisada pela B1,3-galactosiltransferase (C1GalT1) e b3-gal-T-specific molecular chaperone (Cosmc). A adição de ácido siálico depende, por sua vez, da ação da 6-GalNAc-sialotransferase 2 (ST6GalNAc2). Todavia, apesar de serem identificáveis até nove locais passíveis de sofrerem O-glicosilação, apenas entre três a seis podem ser preenchidos. (15) A IgA2, por não possuir região “hinge” não pode receber os hidratos de carbono, e como tal não está envolvida na fisiopatologia da NIgA. (13)

Fisiologicamente, a galactose é adicionada antes do ácido siálico. Caso esta ordem seja invertida, apenas o ácido siálico será adicionado, pois após esta adição ocorrer não é mais possível a adição da galactose. (7) Na NIgA, a baixa atividade da Cosmc e aumento da ST6GalNAc2 induzem a produção de IgA com défice de galactose e este constitui o primeiro passo na fisiopatologia desta doença, resultando em moléculas de IgA1 com déficit de galactose. (7,13) Os mecanismos exatos que originam a desregulação da glicosilação ainda não estão completamente esclarecidos, defeitos enzimáticos genéticos ou adquiridos via influências ambientais são hipóteses prováveis. (16)

## ii. Segundo hit

A molécula de Gd-IgA1, por si só, não é nociva. O passo seguinte, nesta cascata patogénica é a formação de anticorpos contra as novas moléculas formadas. O determinante antigénico encontrado na molécula de Gd-IgA1 é o resíduo de N-acetilgalactosamina deficiente em galactose, que se encontra na região “hinge”. Estes anticorpos são maioritariamente da classe IgG, contudo IgM podem ser igualmente observados. (13,17)

Alguns vírus despoletam a criação destes anticorpos, nomeadamente o vírus Epstein-barr e o vírus sincicial respiratório. Do mesmo modo, bactérias como os estreptococos são igualmente capazes de desencadear esta reação. Estes organismos possuem na sua estrutura N-acetilglicosaminas e podem mimetizar o resíduo de N-acetilgalactosamina deficiente em galactose que se encontra da região “hinge”. Estes resíduos são reconhecidos por recetores tipo toll que para além de reagirem a componentes da parede bacteriana ou do envelope viral, são capazes de ativar linfócitos B e estimular a produção de imunoglobulinas, sem a ativação prévia de linfócitos T. (7,13)

## iii. Terceiro hit

A formação de complexos imunes IgG-Gd-IgA1 constitui mais um marco na patogénese da NIgA, uma vez que, estudos in vitro revelaram incapacidade de despoletar todo o conjunto de alterações ao nível da proliferação e metabolismo em células mesangiais por parte das moléculas de IgA1 com déficit de galactose. (18)

Como anteriormente referido, a IgA possui uma semivida plasmática curta pois é prontamente metabolizada por hepatócitos que contêm asialoglicoproteína. A ligação de Gd-IgA1 aos anticorpos referidos impossibilita a ligação à asialoglicoproteína hepatocitária, e como tal, a Gd-IgA1 é relativamente resistente ao metabolismo. Por outro lado, o facto de a IgA complexada ser, obviamente, de tamanho superior, dificulta a entrada desta no espaço de Disse e subsequente metabolização. (13)

## iv. Quarto hit

O mecanismo exato pelo qual os imunocomplexos circulantes se depositam e lesam os rins ainda não estão completamente definidos. De tal forma que, através da avaliação de dados de autópsias e transplantação, constatou-se que em até 16% dos indivíduos com depósitos mesangiais de IgA não é identificada clínica de nefropatia por IgA. (1)



De uma forma simplista os mecanismos pelos quais os imunocomplexos circulantes se depositam podem ser divididos em dois grupos. O primeiro grupo representa os determinantes não específicos ou passivos e o segundo grupo está dependente de mecanismos ativos ou específicos. (18) Quanto ao primeiro grupo, o maior diâmetro das fenestras do endotélio capilar ao nível glomerular permite que os imunocomplexos se depositem no mesângio de forma mais fácil. (19) Em acréscimo, as moléculas de IgA1 têm a capacidade de se ligarem ao recetor Fc- $\alpha$  (CD89) e a combinação resulta num complexo de tamanho superior o que amplifica a sua deposição ao nível renal. (9,18) Um outro facto que influencia a deposição destas moléculas é a carga dos mesmos. A adição de ácido siálico às imunoglobulinas traduz-se num incremento de carga negativa, e por sua vez esta carga negativa aumenta a ligação com as células do mesângio. (7) Uma vez nos mesângios, estes complexos imunes podem ligar-se à matriz extracelular, ou mesmo às células do mesângio através de uma variedade de moléculas, tais como a laminina, a fibronectina, o colágeno tipo IV, o CD71 (recetor de transferrina) ou a integrinas. A ligação dos complexos a estas moléculas específicas constituem o segundo grupo. (7,20)

É importante para a fisiopatologia da NIgA o facto de a ligação dos complexos imunes circulantes às células mesangiais ser mais eficiente do que a ligação da Gd-IgA1 às referidas células, e por sua vez, a ligação de IgA normal é ainda mais ineficiente. (20)

Como resultado do depósito destes complexos a secreção de componentes de matriz extracelular é estimulada e há um incremento ao nível da apoptose e do stress oxidativo, afetando a permeabilidade e integridade do glomérulo. (18) A expressão da sintetase do óxido nítrico e mesmo de mediadores de lesão renal são também incrementadas. Estes mediadores são por exemplo: a angiotensina II, a aldosterona, a interleucina-6, o fator de crescimento transformante  $\beta$ , a proteína quimiotática macrófaga-1 e igualmente o fator de necrose tumoral  $\alpha$ . (7,9) Na ativação das células mesangiais, o sistema do complemento tem um papel significativo, e a ativação é realizada principalmente pela via alternativa, contudo, recentemente, a via da lectina foi também implicada.

#### **4. Considerações genéticas**

Está estabelecido que os fatores genéticos influenciam a patogénese da NIgA. (9) Algumas constatações, como a concordância da doença em gémeos homozigóticos, os clusters familiares e até as diferenças de prevalência conforme a etnia, apoiam essa afirmação. (21) Contudo, tanto ao nível da NIgA familiar como esporádica, as influências genéticas ainda não estão completamente esclarecidas. (16)

Mais recentemente, através de estudos de associação genómica (GWAS) têm vindo a ser identificados alguns loci associados a maior suscetibilidade para o desenvolvimento de

NIgA. (22) Em consequência destes estudos 15 loci foram identificados, todavia esta informação não permite explicar mais do que 6-8% do risco de vir a desenvolver a doença. No entanto, possibilita identificar vias e mecanismos afetados que poderão influenciar a fisiopatologia da doença. A apresentação e processamento de antígenos, nomeadamente através de genes do sistema do antígeno leucocitário humano, são particularmente afetadas. A regulação de produção de IgA ao nível das mucosas, a imunidade inata contra agentes intestinais e o fator H do complemento e respetivos recetores, estão também alterados. (21)

## 5. Apresentação clínica e curso da doença

Caracteristicamente, a NIgA surge durante a adolescência ou o início da vida adulta, todavia o seu início pode ocorrer entre os 4 anos e até depois dos 60 anos. (8)

A apresentação típica, que atinge cerca de 75% dos jovens adultos e crianças com NIgA nos EUA, é caracterizada por um episódio de hematuria macroscópica durante uma infeção, normalmente, do trato respiratório superior ou gastrointestinal. Esta apresentação clínica pode ser acompanhada de evidência de lesão renal aguda. Menos frequentemente, a NIgA inicia-se em indivíduos com idade mais avançada, e nestes casos, o padrão de apresentação é o de proteinúria, hematuria microscópica e hipertensão, quer em concomitância ou de forma isolada. (11) Um outro artigo, que não faz distinção da faixa etária, refere que 40-50% dos doentes são detetados devido à presença de hematuria macroscópica (recorrente, ou em episódio único), e que 30-40% dos diagnósticos são devidos a análises de rotina que detetam hematuria microscópica e proteinúria, não necessariamente em simultâneo. Uma percentagem reduzida, cerca de 10% dos doentes, apresentam-se com um quadro mais grave, consistindo numa síndrome nefrótica ou mesmo numa glomerulonefrite aguda rapidamente progressiva. (23)

Se a apresentação clínica é altamente heterogénea, o curso da doença também não segue um caminho único. O estado clínico a longo prazo foi inicialmente descrito como benigno, mas atualmente sabe-se que este é altamente variável. Sendo que, em alguns estudos a percentagem de doentes que evoluem para doença renal terminal atinge os 43% decorridos 10 anos desde o diagnóstico. (24) A recuperação total e espontânea é rara, no entanto está descrita. (4,25) Aliás, a Nefropatia por IgA é uma doença progressiva, e muitos doentes tornam-se dependentes de terapêutica substitutiva da função renal, nomeadamente diálise. (26) Mesmo os doentes com apresentação aparentemente benigna podem, com o passar dos anos, desenvolver azotemia ou insuficiência renal terminal. (27) Em alguns casos, é verificada uma evolução mais rápida e com um prognóstico mais reservado, situações em que habitualmente se observa proliferação extracapilar mais marcada e/ou lesões necrotizantes nas ansas capilares. (28)

A variabilidade no curso clínico pode dever-se a um conjunto diversificado de fatores, nomeadamente ao facto de existir uma influência genética que não se limita a um simples gene alterado, e também devido à ação de fatores ambientais que atuam como fatores modificadores. (1) É importante ressaltar que esta variabilidade acontece mesmo em doentes que não são tratados. (28)

## 6. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de NIgA continua a estar dependente da análise histológica de material obtido a partir da biópsia renal, sendo os depósitos de IgA a chave do diagnóstico. (29,30) Contudo, muitos outros testes podem ser usados como auxiliares de diagnóstico e no seguimento de doentes com NIgA. (2)

### i. Diagnóstico Anatomopatológico

A análise celular deve ser efetuada por microscopia ótica, microscopia eletrónica e imunofluorescência. (2)

Ao nível da microscopia ótica as alterações são variadas, abrangendo desde amostras com histologia aparentemente normal até casos de glomerulonefrites proliferativas com crescentes. Estes múltiplos achados histológicos estão relacionados com a forte variabilidade na apresentação clínica e história natural da doença. (31) Caracteristicamente, as expansões (difusas ou focais) das regiões mesangiais são a alteração observada por microscópio ótico mais vezes detetada (Figura 1). As referidas expansões são devidas a hipercelularidade mesangial, à qual se associa também um aumento da matriz mesangial. (32) Todavia, esta alteração não é exclusiva da NIgA, aliás não há nenhuma alteração patognomónica de NIgA que seja identificável recorrendo a microscopia ótica. (2) A título exemplificativo, a glomeruloesclerose segmentar focal, a nefropatia diabética e muitas outras doenças glomerulares associadas a doenças sistémicas podem originar expansão mesangial. (2)

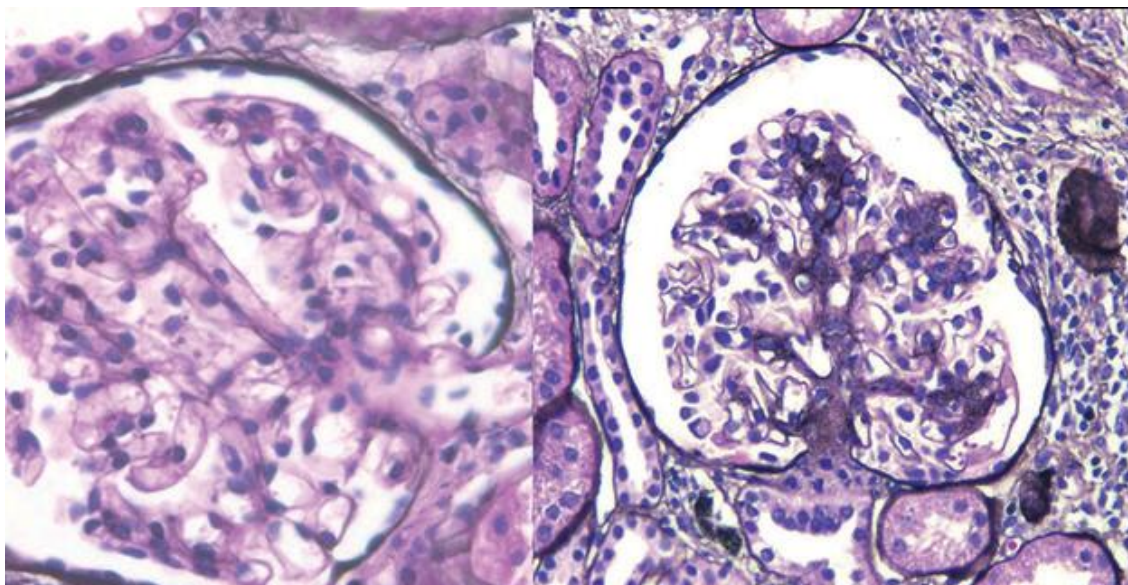


Figura 4 - Imagens de microscopia ótica mostrando à esquerda um glomérulo normal, e à direita salienta-se aumento da matriz mesangial, bem como ligeira hiper celularidade. (Retirado de Lai et al.(4))

Tendo em conta a impossibilidade de fazer um correto diagnóstico baseado apenas nos dados da microscopia ótica, a imunohistologia desempenha um papel chave para se estabelecer a doença base. (31) As técnicas normalmente utilizadas são a imunofluorescência e a imunoperoxidase. Estas técnicas permitem identificar depósitos de imunocomplexos com predominância de IgA em áreas mesangiais (Figura 2) e também nos capilares. (2,7) Esta positividade para a IgA encontrada aquando do diagnóstico pode esbater-se, e em casos raros pode mesmo cessar totalmente com a instalação da terapêutica. (31,33)

Estes depósitos imunes não são exclusivos da NIgA, e como tal uma positividade para IgA pode ser vista noutras patologias. A nefrite lúpica possui depósitos com IgA, contudo esta pode ser excluída pois apresenta também positividade marcada para IgG e Imunoglobulina M (IgM), bem como para a via clássica do complemento. A história clínica é de extrema importância neste caso. A púrpura de Henoch-Schonlein por constituir uma versão sistémica da NIgA é praticamente indistinguível desta no que concerne à avaliação patológica, no entanto a existência de alterações extra-renais permite diferenciar a púrpura da nefropatia de IgA. (4) Por conseguinte, as alterações ao nível da histopatologia devem ser sempre acompanhadas da análise criteriosa da história clínica para que o diagnóstico seja fidedigno.

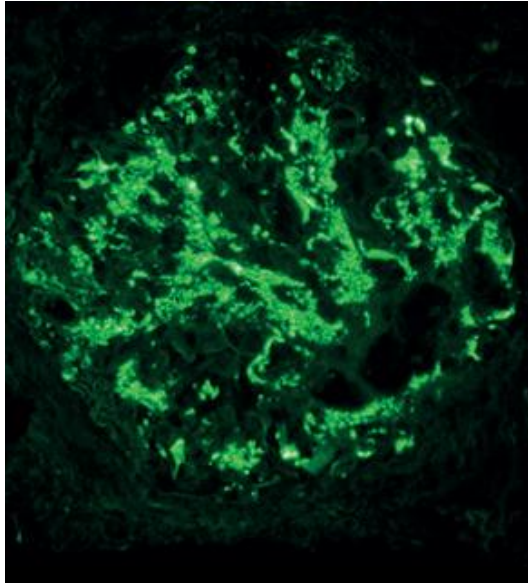


Figura 5 - Imagem de imunofluorescência demonstrando positividade para depósitos de IgA a nível mesangial. (Retirado de Lai et al. (4))

Um outro recurso é o da microscopia eletrônica, este método permite identificar depósitos mesangiais eletrodensos, normalmente juntos a células mesangiais ativadas (Figura 3). Podem ainda, em cerca de 50% dos casos, ser identificados depósitos subendoteliais. (7) Estes depósitos mesangiais e paramesangiais de imunocomplexos são a alteração ultraestrutural característica da NIgA. Quando são identificados depósitos extramesangiais a lesão glomerular é grave. Outros achados identificados são o aumento do número e tamanho das células mesangiais e o aumento dos organitos celulares. Pode igualmente surgir fusão dos pedicelos. (34)

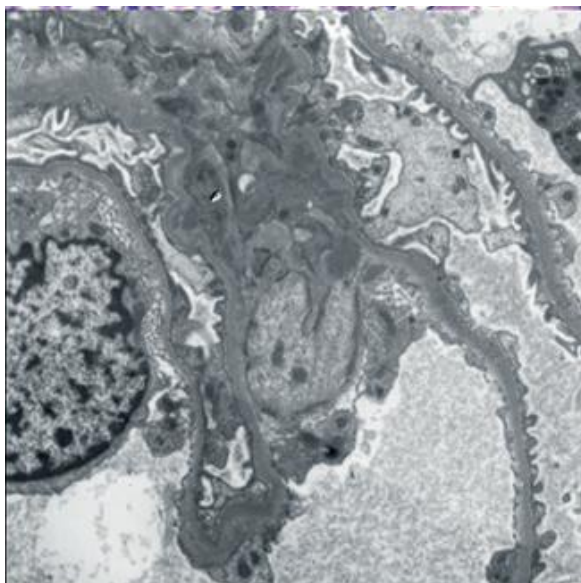


Figura 6 - Observação de depósitos mesangiais eletrodensos através de técnica de microscopia eletrônica. (Retirado de Lai et al.(4))

## ii. Diagnóstico Laboratorial

Os meios complementares de diagnóstico laboratoriais, apesar de não estabelecerem um diagnóstico definitivo de NIgA, são extremamente úteis, pois permitem orientar o médico no processo diagnóstico de diversas formas. Estes métodos permitem, por exemplo, excluir causas secundárias de NIgA, nomeadamente doença celíaca, doenças hepáticas, estados infecciosos, entre outros. Estes exames utilizam como amostra, maioritariamente, o sangue e a urina.

Tendo em conta que uma grande parte dos pacientes apresenta hematúria ou proteinúria, o estudo da urina é fundamental na suspeita de NIgA, já que pode orientar o diagnóstico. (35) Um método de estudo mais avançado da urina, a análise proteômica, permite identificar padrões de peptídeos excretados a nível urinário. As amostras urinárias são submetidas a eletroforese capilar e a espectrometria de massa. Os resultados obtidos permitem diferenciar doentes com NIgA de outros com outras patologias, como por exemplo doença de lesões mínimas. (9,36)

Ao nível sanguíneo o paradigma é em tudo semelhante ao que foi explicitado para a urina, ou seja, apesar de existirem alterações documentadas que se relacionam com a NIgA nenhuma é patognomónica desta doença. Os níveis de IgA em 50% dos doentes são elevados, entenda-se elevado por valores superiores a 315mg/dl, mas este indicador não é específico para NIgA, nem tem correlação com o prognóstico. (35) Alguns novos biomarcadores têm sido estudados, mas nenhum está ainda suficientemente desenvolvido para fazer diagnóstico. (35)

O doseamento da molécula de IgA com déficit de galactose foi proposta como sendo um novo meio de detecção desta entidade, no entanto este método não se revelou tão seguro devido a défices de sensibilidade e especificidade, e também pelo facto de os níveis de GdIgA1 se alterarem muito antes do real desenvolvimento da NIgA. Foi igualmente sugerido um possível papel diagnóstico relacionado com os anticorpos IgG específicos para GdIgA1, uma vez que os níveis destes anticorpos se elevam na NIgA. Foram igualmente correlacionados o aumento deste autoanticorpos e o aparecimento de proteinúria. Contudo ainda nenhum dos métodos citados se revelou verdadeiramente eficaz. (15,29,37)

## **7. Púrpura Henoch-Schönlein**

A púrpura Henoch-Schönlein (PHS) é a vasculite sistémica mais comum em crianças e caracteriza-se pela presença de quatro achados distintos: púrpura (petéquias e/ou púrpura palpável), artrite/artralgia, dor abdominal e lesão renal. Esta é classificada como uma vasculite não granulomatosa que atinge maioritariamente os pequenos vasos. (38,39)

A fisiopatologia desta doença ainda não está totalmente esclarecida, no entanto sabe-se que défices na glicosilação das moléculas IgA1 têm um papel importante. (40)

As fortes semelhanças entre os achados patológicos e laboratoriais de doentes com PHS e NIgA fundamentam a hipótese de que estas duas entidades sejam diferentes apresentações clínicas de uma mesma doença. A manifestação das duas doenças em diferentes membros de uma família inclusivamente em gémeos homozigóticos ajudou a corroborar esta hipótese. (2,22) Ainda não estão definidos quais os fatores que determinam qual das entidades se manifestará, mas caracteristicamente a púrpura atinge crianças até aos 15 anos e a nefropatia predomina numa faixa etária um pouco superior (entre os 15 e os 30 anos de idade). (41)

O envolvimento renal na PHS acontece de forma aguda com inflamação glomerular e proliferação mesangial, ao contrário na NIgA que normalmente tem uma evolução mais indolente. (42) A glomerulonefrite está presente em até 50% dos doentes com PHS, esta é caracteristicamente pouco grave, todavia pode levar a insuficiência renal. (43)

## **8. Fatores de Prognóstico**

O variado espectro de apresentação e curso clínico da doença resultam numa ampla diversidade de prognósticos para os doentes com Nefropatia por IgA e a distinção entre os doentes com bom e mau prognóstico é desafiante. Para colmatar esta dificuldade foram identificados fatores de risco tanto clínicos como histopatológicos. (44)

### iii. Preditores clínicos e laboratoriais

Os preditores clínicos/laboratoriais de mau prognóstico são inúmeros (Tabela 1), contudo aqueles que estão melhor estabelecidos são os seguintes: proteinúria nefrótica; hematúria microscópica; albumina sérica baixa; disfunção renal aquando da 1ª biópsia; hipertensão diastólica; sexo masculino; idade inferior a 30 anos. (28,45,46)

Como já foi referido a proteinúria é um fator de mau prognóstico, aliás proteinúria superior a 500mg dia e com duração superior a 6 meses é considerada o fator prognóstico mais fiável, existindo uma relação inversamente proporcional entre o valor da proteinúria e o prognóstico. (47) O contrário, ou seja, a diminuição do valor da proteinúria está associada a um prognóstico mais favorável. (48)

A presença de hematúria, nomeadamente hematúria microscópica, mantida por um período superior a seis meses é também um fator de prognóstico desfavorável, e está associada a evolução para doença renal terminal. (47)

Relativamente a alterações detetadas pelo estudo da urina podemos ainda prever o estado clínico com base em outros indicadores. O doseamento urinário de interleucina 6 (IL-6) e de proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) tem valor prognóstico, já que estas substâncias estão presentes normalmente em estados avançados da NIgA, que se caracterizam por alterações proliferativas a nível glomerular. Também a presença de eritrócitos dismórficos, cilindros urinários e mesmo plaquetas ativadas ao nível da urina são observados em estádios mais avançados. (46) No que concerne aos cilindros, tanto o número total de cilindros como a sua variedade têm correlação com o prognóstico. (49)

A nível serológico a alteração do rácio IgA/C3 no sentido de maior quantidade de IgA (superior a 3.01) também é um possível fator de mau prognóstico. Aliás Maeda e colaboradores alertaram para que este rácio possa ter papel no diagnóstico pré-biopsia. (50) Ainda relativamente ao complemento, foi demonstrado que níveis séricos de C4 aumentados, e também uma diminuição nos níveis de C3, podem indicar um pior outcome em doentes com esta nefropatia. (51) A quantificação da creatinina sérica é um bom indicador da severidade da doença, estando a presença de níveis elevados associada a pior prognóstico. (47)

O consumo de nicotina, a síndrome metabólica e a não existência de episódio de macrohematúria são também fatores de mau prognóstico, mas com evidência não tão consistente quando comparados com ou outros fatores de risco previamente apresentados. (44) Também a existência de história familiar de glomerulonefrite crónica ou de falência renal estão associadas a um risco acrescido de progressão para DRT. (45) Os níveis de ácido úrico, segundo Nakayama et al, podem também ter algum valor prognóstico. (49)

O nível socioeconómico é também um fator importante a ter em conta quando se pondera o prognóstico, ao nível das mais variadíssimas doenças renais e também na NIgA os



doentes provenientes de estratos socioeconômicos mais desfavorecidos têm piores resultados clínicos. (52)

Tabela 3 - Fatores de prognóstico clínicos/laboratoriais da NIgA (adaptado de Barratt et al. (36)

Fatores de prognóstico clínico/laboratorial da NIgA
<p>Mau prognóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinúria nefrótica</li> <li>• Hematúria microscópica</li> <li>• Albumina sérica baixa</li> <li>• Hipertensão (diastólica)</li> <li>• Disfunção renal aquando da 1ª biópsia</li> <li>• Sexo masculino</li> <li>• Idade &lt; 30 anos</li> <li>• Consumo de nicotina</li> <li>• Síndrome metabólica</li> <li>• Maior duração dos sintomas pré-diagnóstico</li> </ul>
<p>Bom Prognóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição da proteinúria</li> <li>• Hematúria macroscópica recorrente</li> </ul>

#### iv. Preditores histopatológicos

A classificação de Oxford para a NIgA foi criada em 2009 e foi o resultado da observação de cerca de 250 amostras de biópsia provenientes de oito países diferentes. Este estudo retrospectivo incluiu crianças e adultos com uma proteinúria superior a 0,5g/l por 24h e com TFG superior a 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>. (31,53) O objetivo desta classificação foi a identificação de achados anatomopatológicos que apresentassem um elevado valor preditivo para o diagnóstico e prognóstico e, por outro lado, pudessem ser facilmente reproduzíveis, por forma a serem utilizados em grande escala. (36)

Desta análise resultou a identificação de 4 parâmetros histológicos com significado prognóstico: proliferação mesangial (M), proliferação endocapilar (E), glomeruloesclerose segmentar (S) e atrofia tubular e fibrose intersticial (T) (Tabela 2).

Posteriormente discutiu-se a pertinência da utilização dos crescentes glomerulares, contudo é controversa a sua utilização como parte da classificação de Oxford. Uma das razões apontadas é a dificuldade em avaliar a sua real efetividade como marcador de prognóstico,

visto os crescentes serem um achado menos frequente e como tal as inferências estatísticas serem mais limitadas. (54)

A utilização desta classificação tem as suas limitações, nomeadamente se as biopsias não permitirem pelo menos a obtenção de oito glomérulos o prognóstico retirado da leitura desta classificação não é seguro. (55)

Tabela 4 - Classificação de Oxford para a NIgA. (retirado de Markowitz et al.)

Critérios MEST-C - Classificação de Oxford para a NIgA
<p>Hipercelularidade mesangial - mais do que quatro células mesangiais em qualquer área mesangial de um glomérulo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M0 - 50% ou menos dos glomérulos apresentam hipercelularidade mesangial;</li> <li>• M1 - mais de 50% dos mesângios apresentam hipercelularidade mesangial;</li> </ul>
<p>Hipercelularidade endocapilar - aumento das células dentro do lúmen dos capilares glomerulares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• E0 - ausência de hipercelularidade endocapilar</li> <li>• E1 - presença de pelo menos 1 glomérulo com evidência de hipercelularidade endocapilar</li> </ul>
<p>Glomeruloesclerose segmentar - adesões ou esclerose em parte do glomérulo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S0 - ausência de glomeruloesclerose</li> <li>• S1 - pelo menos um glomérulo com evidência de esclerose segmentar</li> </ul>
<p>Atrofia tubular ou fibrose intersticial - percentagem de área cortical com atrofia intersticial ou atrofia tubular (usa-se aquele que for mais expressivo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T0 - 0-25%</li> <li>• T1 - 26-50%</li> <li>• T2 - &gt;50%</li> </ul>
<p>Crescentes celulares ou fibrocelulares - percentagem de glomérulos com crescentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C0 - sem evidência de crescentes</li> <li>• C1 - 0-25%</li> <li>• C2 - ≥50%</li> </ul>

Para além dos fatores de risco incluídos na classificação de Oxford outros achados histológicos estão também associados a um pior prognóstico. A presença de capilarite, de microangiopatia trombótica, a perda de podócitos e ainda a presença de depósitos que corem para IgG para além de IgA são exemplos desses fatores de risco. (4)

## Capítulo 2: Abordagem terapêutica

O tratamento da NIgA continua a ser um foco de investigação já que os tratamentos atualmente existentes são insuficientes e não específicos. E, pelo facto de a investigação existente ser limitada, muitas das abordagens terapêuticas são altamente controversas, como tal uma revisão bibliográfica neste assunto é altamente premente. (19) Como corolário, ainda não existe um tratamento específico modificador da doença. (56)

Um outro ponto a abordar, é o facto de o tratamento desta patologia não se limitar à lesão renal propriamente dita, uma vez que as complicações cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade em doentes com doença renal crónica. Devido a esta constatação, o tratamento dos fatores de risco de doença cardiovascular (hipertensão, tabagismo) assume um papel igualmente importante. (57)

Apesar do escasso conhecimento científico algumas propostas de tratamento estão delineadas, e de forma geral existem duas abordagens. A primeira consiste em terapêuticas de suporte não específicas para a NIgA, cujo objetivo é limitar a progressão quase inexorável da doença. Este primeiro grupo foi designado por terapias não-imunossupressoras. Um segundo grupo, o das terapias imunossupressoras faz uso de fármacos como os corticoides e outros modeladores dos estados inflamatórios, com o intuito de reduzir a expressão inflamatória da doença. (58)

Uma das dificuldades consiste na seleção dos doentes que necessitam de ser tratados, e qual o tratamento que deve ser instituído no caso de se verificar a necessidade de intervenção. A proposta apresentada pelo sítio da internet Uptodate divide os pacientes em três grupos distintos. (58)

O primeiro é constituído por pessoas que apresentem hematúria isolada ou em associação a proteinúria inferior a 0.5 a 1g/dia, e estes doentes devem igualmente ter a TFG  $> 60\text{ml/min/m}^2$ . Neste caso particular a opção deve recair na ausência de tratamento e na não realização de biópsia. Contudo, tendo em conta o carácter progressivo desta nefropatia, os doentes devem ser seguidos com uma periodicidade que oscila entre 6 a 12 meses de intervalo entre consultas. (58)

Um outro grupo de doentes pode ser tratado com recurso às terapias não-imunossupressoras para redução da progressão da doença. Estes doentes apresentam proteinúria superior a 0,5-1g/dia associada a uma TFG de valores superiores a 60ml/min/m<sup>2</sup> e os achados histológicos não deverão ser muito significativos. (58)

Por último, em alguns doentes há necessidade de usar as terapêuticas imunossupressoras em concomitância às de suporte. Caracteristicamente esses pacientes têm proteinúria na faixa nefrótica, ou noutros casos a proteinúria não é tão elevada, mas

mantém-se persistentemente alta apesar de terapia de suporte otimizada. O aumento da creatinina sérica é também uma indicação para o seguimento deste plano terapêutico. (58)

## 1. Terapêutica anti-hipertensiva e anti-proteinúrica

A hipertensão arterial é um fator de risco para a progressão de praticamente todas as doenças renais, como tal é de fácil entendimento que o seu controlo deve ser uma prioridade. (58) Como objetivos para pressão arterial, as recomendações variam entre valores de 125/75mmHg até 130/80mmHg, sendo que os primeiros são indicados quando a proteinúria excede 1g/dia e os segundos para doentes com valores de excreção de proteínas que ultrapassem os 0,3g/d. (57,59)

Segundo um documento publicado em 2012, intitulado KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, o bloqueio do eixo renina-angiotensina com recurso a Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs) ou a Antagonistas do Recetor da Angiotensina II (ARAs) é aconselhado por um período longo se a proteinúria exceder 1g/dia. Neste mesmo documento sugerem que a dose deve ser a suficiente para reduzir a proteinúria a valores inferiores a 1g/dia, desde que a medicação seja tolerada pelo doente. Embora com grau de evidência inferior ao previamente citado, a utilização de tais medicamentos é também indicada em pacientes nos quais a excreção de proteína a nível urinário se situe entre 0,5 a 1g/dia. (59) A inibição do sistema renina-angiotensina permite reduzir a passagem transglomerular de moléculas de grande calibre, não interferindo em outras que possuam tamanho inferior. Desta forma reduz-se a excreção renal de proteínas, excreção esta que segundo alguns autores é por si só nefrotóxica. (60)

A utilização destes fármacos permite reduzir a proteinúria e preservar a função renal, tanto IECAs como ARAs são equivalentes no que concerne ao seu desempenho. Em 2001 foi publicado um estudo que comparou a utilização de Enalapril (ENA) e Losartan (LOS) de forma isolada com a utilização combinada dos dois fármacos. Este trabalho constatou que a utilização de ENA 10mg/dia e LOS 50mg/dia são do ponto de vista da proteinúria igualmente eficazes, e quando as doses diárias foram duplicadas a proteinúria não sofreu uma redução mais significativa. Todavia a utilização simultânea de LOS e ENA permitiu uma redução mais acentuada da proteinúria, quando comparada com a toma isolada, e aquando da duplicação da dose revelou-se novo decréscimo significativo na excreção proteica. (61) Em acréscimo, uma metanálise concluiu que o uso concomitante de fármacos destas duas classes permite obter um efeito superior, pelo que, se necessário podem ser utilizados em conjunto. (60,62)

Estes fármacos têm o inconveniente de aumentarem o risco de hipercaliémia iatrogénica, como tal os níveis de potássio devem ser frequentemente monitorizados e, se elevados, podem ser tratadas com o uso de diuréticos, entre outras opções terapêuticas. Em acréscimo

está descrito na literatura que a associação de fármacos destas duas classes tem um impacto negativo na função renal (60,63)

## 2. Óleo de peixe

O uso de óleo de peixe no tratamento da NIgA está assente em propriedades anti-inflamatórias a nível glomerular, a uma proteção contra a glomeruloesclerose e também aos benefícios relacionados com eventos cardiovasculares. (2,64)

No que concerne aos problemas cardiovasculares, os óleos de peixe são fortes protetores contra eventos cardiovasculares. Estes óleos contêm ácidos gordos polinsaturados n-3, nomeadamente o ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico. Os ácidos têm a capacidade de influenciar os efeitos da cicloxigenase, e, desta forma a produção de mediadores inflamatórios é reduzida em prol de um incremento da criação de outros mediadores menos nocivos. Mais concretamente, o tromboxano A2 e a prostaglandina I2 vêm a sua expressão reduzida, enquanto o tromboxano A3 e a prostaglandina I3 estão aumentados. (65,66) Em acréscimo à diminuição de um possível estado inflamatório, o óleo de peixe reduz os triglicerídeos, diminui o colesterol total, diminui a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e aumenta a lipoproteína de alta densidade (HDL), atua como um antiagregante plaquetário, e aquando de um ataque cardíaco diminui a mortalidade e a morbilidade do mesmo. (67)

A nível renal a evidência científica é muito incongruente. A meta-análise publicada por Reid em 2011 salientou que não existe evidência científica que suporte a utilização deste suplemento. Na referida meta-análise, alguns estudos incluídos propunham não existir diferença significativa na progressão para DRT em função da utilização de alta ou baixa dose de óleo de peixe. E um outro estudo postulou que a utilização deste óleo em associação a IECAs e ARAs é vantajosa em relação à utilização destes últimos isoladamente, nomeadamente ao nível da excreção de proteínas. Contudo todas estas questões carecem ainda de um verdadeiro esclarecimento. (62)

Pese embora, cientificamente não estar comprovado que o óleo de peixe é efetivo no tratamento da NIgA, este continua a ser bastante utilizado pelo facto de a sua utilização ser aparentemente segura. As guidelines da KDIGO sugerem o uso do mesmo, na dose de 3,3g/dia quando, após 3 a 6 meses de terapêutica suporte otimizada, ocorre persistência de proteinúria superior a 1g/dia. Mas apesar de segura, não é totalmente isenta de constrangimentos para os doentes, já que transmite um odor desagradável a peixe ao hálito e à transpiração, estimula a produção de eructações e flatulência e a nível financeiro o seu custo é elevado. (57,59,68)

### 3. Amigdalectomia

As infecções do trato respiratório superior foram identificadas como sendo potenciais desencadeantes da doença. Os episódios de hematúria macroscópica e de agravamento de proteinúria aquando das referidas infecções, associados a um aumento da produção de imunoglobulina A motivados pelo mesmo quadro infeccioso são os argumentos que sustentam essa afirmação. E como consequência deste raciocínio, surgiu a hipótese de que a remoção das amígdalas se pode associar a uma diminuição das infecções e como tal possuir um papel protetor. (69)

Porém o papel das amigdalectomias no tratamento da NIgA é no mínimo dúbio, já que vários estudos têm revelado dados contraditórios. (57) Existem duas correntes principais, uma asiática que reitera esta opção cirúrgica, e a europeia que refuta a validade da amigdalectomia.(11) Pelo facto de os estudos asiáticos serem retrospectivos, não randomizados e associarem muitas vezes a realização desta cirurgia ao uso de imunossuppressores e corticoides, as conclusões retiradas podem estar enviesadas. Já os estudos europeus, que foram sujeitos a um desenho mais rigoroso falharam em provar algum benefício proveniente da amigdalectomia. (69) Mas, uma metanálise publicada no ano de 2016, que avaliou a eficácia da amigdalectomia a longo termo defende que esta intervenção é efetiva. Este trabalho diz estar comprovado que com a execução de amigdalectomia existe uma taxa de remissão clínica superior e menos progressão para doença renal terminal. Assim, é facilmente perceptível que não se pode afirmar com certeza que esta opção é válida, nem o oposto. (70)

Mesmo ao nível das guidelines existe controvérsia. A equipa responsável pelas guidelines da KDIGO não apoia a realização de amigdalectomia para o tratamento da Nefropatia por IgA. Mas faz a ressalva que este procedimento deve ser executado quando tenha indicação formal devido a outras patologias. (59). No entanto, a Sociedade Japonesa de Nefrologia, responsável por construir e adaptar as guidelines para o tratamento da NIgA no Japão, apoia a realização de amigdalectomia isolada e em associação com corticoterapia. (35)

### 4. Antiagregantes plaquetários

O uso de fármacos com efeitos antiagregantes para o tratamento da NIgA tem vindo a ser considerado há já vários anos. Uma meta-análise publicada em 2006, acerca da pertinência do uso dos antiagregantes plaquetários na NIgA, concluiu que estes fármacos têm capacidade de reduzir a proteinúria e também protegem contra o declínio da função renal. Contudo, a mesma investigação salienta a má qualidade dos artigos científicos disponíveis. (71) Aliás existe incongruência entre os resultados de diferentes investigações. Em acréscimo,

o mecanismo pelo qual estas drogas reduzem a proteinúria é incerto. Por todas estas razões a utilização destes fármacos é desaconselhada pelas guidelines da KDIGO. (59,72) Mas o dipiridamol, por exemplo, está incluído como possibilidade terapêutica em guidelines clínicas do Japão. (35)

## 5. Terapêutica substitutiva da função renal

Os doentes com NIgA, quando atingem o estágio de doença renal terminal são, frequentemente, novos e possuem poucas comorbilidades, como tal nestes casos a transplantação renal parece ser uma excelente opção.

Um estudo que comparou os resultados de transplantes em doentes com NIgA a outros que se deveram a outras patologias, revelou que não existe diferença ao nível da sobrevivência do enxerto e do doente entre os portadores de NIgA e os controlos com outras doenças. Mais ainda, ficou provado que as recorrências são mais frequentes em crianças, em pessoas com níveis de creatinina superior ou com proteinúria. (73) Cinco anos após o transplante a doença recorre em até 60% dos doentes. Ainda assim o prognóstico é favorável, e alguns dos transplantados nunca terão manifestações clínicas. No que diz respeito aos doentes transplantados constatou-se que a recorrência de NIgA é igual independentemente de se recorrer a rins de doadores cadáver ou de doadores vivos relacionados. Esta constatação permitiu concluir que, apesar desta doença ter um componente familiar, a utilização de rins de doadores relacionados não potencia a recorrência. (2,22)

## 6. Corticosteroides

À semelhança de muitas outras questões relativas à NIgA a utilização ou não de corticosteroides é controversa, em parte devido aos resultados dos estudos científicos da matéria. Todavia, a maioria da informação disponível aponta para que estes fármacos diminuam a progressão para DRT, para além de reduzirem a taxa de duplicação da creatinina sérica e preservarem a taxa de filtração glomerular. (57,74)

Em 2001, Pozzi et al. publicou um artigo randomizado que procurou avaliar a efetividade a longo tempo do uso de esteroides na NIgA. Os autores concluíram que o grupo de pacientes que recebeu corticosteroides e medidas de suporte teve uma sobrevida ao fim de 10 anos superior aos doentes que receberam apenas medidas de suporte. Neste estudo o esquema utilizado consistiu em 1g de metilprednisolona intravenosa infundida três dias consecutivos ao início do tratamento e passados dois e quatro meses. Nos restantes dias deste esquema de 6 meses os doentes tomaram 0.5mg/kg de prednisona oral. (57,75) A relevância

deste estudo é tal que este é um dos dois esquemas terapêuticos proposto nas guidelines da KDIGO. (59) Estas mesmas guidelines propõem um esquema alternativo com igual duração, que consiste em usar-se 0.8-1mg/kg de prednisona durante 2 meses, e de seguida esta dose é reduzida para 0,2mg/dia até ao fim do ciclo. Para além da sugestão destes dois esquemas as guidelines alertam que o uso de corticoides deve ser iniciado se após 3 a 6 meses de terapia de suporte existir proteinúria superior a 1g/dia associada a uma TFG superior a 50ml/min por 1.73m<sup>2</sup>. (59) A razão desta limitação deve-se ao facto de os corticoides, aparentemente, não serem efetivos na preservação da função renal quando o doente possui doença renal num estado mais avançado. (76)

## 7. Outros imunossupressores

A utilização de corticoides em associação a outros imunossupressores é já uma realidade, embora o seu uso seja atualmente limitado a situações pontuais. Os fármacos mais estudados são a azatioprina, a ciclofosfamida e o micofenolato de mofetil e como tal são alvo de menção pelas guidelines da KDIGO, que relativamente a estes sugerem a sua utilização em combinação com corticoides apenas no caso de uma NIgA com crescentes em rápida deterioração da função renal. Contudo, no que concerne ao micofenolato de mofetil são peremptórios e aconselham a não utilização do mesmo. (68)

A utilização de azatioprina em combinação com corticoides foi avaliada através de um estudo randomizado, controlado e multicêntrico que envolveu mais de 200 doentes, e os resultados foram pouco favoráveis ao emprego deste fármaco. A sobrevivência renal e a redução da proteinúria foram bastante semelhantes entre os pacientes nos quais os corticoides foram utilizados isoladamente e aqueles sob terapia de associação de azatioprina e corticoides. Contudo neste último grupo os efeitos adversos foram superiores. (77) Ainda assim, alguns autores alertam para a possível utilização desta combinação em doentes que não respondam à terapêutica isolada de corticoides cuja proteinúria supere 1g/dia e que simultaneamente tenham a TFG superior a 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>. (72)

O uso combinado de ciclofosfamida e prednisolona parece ter um efeito positivo em doentes em risco elevado de falência renal (diminuição progressiva da TFG ou crescentes). (4)

A forte influência do sistema imune na génese e progressão da Nefropatia por IgA é inegável, como tal, sendo o micofenolato de mofetil um agente imunossupressor teria teoricamente um papel no tratamento desta patologia. Este papel não é de todo consensual, e um dos principais fatores de viés prende-se com a amostragem de doentes, uma vez que a efetividade deste tratamento pode variar em função da gravidade da doença. (78) A pertinência do uso deste fármaco no tratamento da NIgA foi escrutinada maioritariamente por quatro estudos. Dois deles são estudos prospetivos e randomizados, e estes não revelaram



qualquer benefício na proteinúria ou na função renal que advenha do uso do MFM. Os outros dois estudos, revelaram um papel redutor da proteinúria, sendo que ao nível da preservação renal não se demonstrou superior à prednisona ou ao placebo. (76) A informação destes quatro estudos vem refletida nos resultados de uma metanálise que refere não haver evidência científica, com suficiente significância estatística, que fundamente o uso deste fármaco com o intuito de reduzir a proteinúria ou preservar a função renal. (79)

## **8. Intervenções não farmacológicas**

Em acréscimo a todas as medidas farmacológicas previamente explicitadas as guidelines da Sociedade Japonesa de Nefrologia salientam uma série de outras intervenções que podem influenciar de forma positiva o curso da doença. A ingestão de sal deve ser restringida a 3 a 6g/ dia, em contrapartida a limitação da ingestão proteica deve ser ponderada individualmente, pois a fundamentação da implementação desta medida depende de vários fatores, como por exemplo o risco de desenvolvimento de doença renal progressiva. Os doentes com um IMC superior a 25 devem ser incentivados a reduzirem o seu peso corporal e todos os doentes fumadores devem cessar o uso do tabaco. As mesmas guidelines não aconselham a redução da prática de exercício físico, pese embora se saiba que durante o exercício ocorre um aumento da excreção renal de proteínas.(35)

## **9. Em investigação**

Para além das terapêuticas já analisadas nesta revisão, existem variadíssimas propostas de tratamento, já que as atualmente existentes não são completamente adequadas. E, à boleia do avanço científico, naquilo que é o conhecimento da fisiopatologia da doença, o sistema imune é um dos principais alvos dos regimes farmacológicos em estudo.

A associação de tacrolímus e vitamina D foi estudada com recurso a um modelo animal, constituído por ratos. Neste estudo, foram criados três grupos, um dos grupos foi tratado apenas com tacrolímus, outro com a associação de tacrolímus e vitamina D e houve ratos que receberam apenas solução salina. Os resultados comprovaram que a associação é efetiva a reduzir a lesão renal em ratos com NIgA. (80)

Em alguns estudos a utilização de rituximab foi considerada uma alternativa em alguns casos particulares. Contudo um estudo randomizado, controlado e multicêntrico não revelou benefício da utilização deste anticorpo monoclonal anti-CD20. (81-83)

Uma outra opção promissora diz respeito à utilização de budesonido a nível entérico. Esta opção surgiu devido à associação entre a NIgA e a atividade do sistema imune a nível

intestinal, mais concretamente as placas de Peyer. Desta forma podem reduzir-se os efeitos nefastos da utilização de corticoterapia sistémica. Existe já um fármaco em estudo chamado Nefecon®, que se encontra atualmente a ser avaliado por um estudo em fase 2b. (4,84)

As imunoglobulinas intravenosas foram propostas tendo em conta a possibilidade de estas poderem reduzir a quantidade de anticorpos anti-IgA. Esta opção foi estudada em pessoas com doença avançada e revelou-se de certo modo efetiva. (72)

Espera-se que o resultado desta dinâmica de desenvolvimento de novos planos terapêuticos permita encontrar terapias realmente eficazes no tratamento da NIgA, porém até esta data isso ainda não foi verificado.

## Conclusões

A nefropatia por IgA é a glomerulonefrite primária mais comum a nível mundial. Estima-se que, por exemplo, nos EUA a incidência anual atinja 1 caso por cada 100000 habitantes. Esta é principalmente diagnosticada no início da vida adulta ou na infância e tem maior prevalência no sexo masculino. Contudo pelo facto de o diagnóstico ser muito influenciado por políticas de saúde pública e pelo acesso a cuidados de saúde de qualidade os dados devem ser avaliados com cautela.

Quanto à fisiopatologia, esta ainda não está completamente estabelecida, mas sabe-se que é o resultado de um fenómeno de “multi-hit”. Em acréscimo, foi postulado que existem algumas alterações genéticas que condicionam maior ou menor suscetibilidade à doença, e que fatores ambientais podem influenciar o desenvolvimento e curso desta glomerulonefrite. Mas existem ainda mecanismos por clarificar na sua totalidade.

No que concerne à apresentação clínica e curso da doença a principal marca desta doença é a heterogeneidade, contudo existe uma apresentação preponderante que é caracterizada por um episódio de hematuria macroscópica durante uma infeção do trato respiratório ou gastrointestinal, normalmente num paciente jovem. A marcada heterogeneidade da NIgA a diversos níveis levantou a possibilidade de ao invés de ser uma única entidade clínica, como se pensou até aqui, na verdade ser um espectro de doenças similares. Essa realidade explicaria, por exemplo, as diferenças obtidas ao nível da resposta ao tratamento em função da etnia do portador.

A investigação ao nível dos possíveis métodos de diagnóstico revelou que alguns parâmetros laboratoriais se encontram caracteristicamente alterados nesta doença, contudo nenhum deles permite estabelecer de forma segura o diagnóstico. Por essa razão o diagnóstico definitivo desta doença continua dependente da análise histológica de material obtido por biópsia renal, nomeadamente a deteção de depósitos mesangiais de IgA. E o papel dos outros métodos continua secundarizado. A análise proteómica da urina é um promissor método de diagnóstico que poderá alterar o paradigma vigente no qual a biopsia parece ser essencial.

A avaliação do prognóstico pode colher informação de dados clínicos e laboratoriais, sendo que a avaliação da proteinúria é um excelente marcador. A nível histológico em 2009 foi criada a escala de Oxford que salienta alguns achados histológicos que possuem forte correlação com o prognóstico da NIgA.

Apesar de toda a investigação em torno da NIgA, que permitiu desenvolver de forma muito considerável o conhecimento acerca desta patologia, poucas alterações ao processo de diagnóstico e tratamento foram implementadas. E como tal a nível farmacológico existe uma lacuna pois não existem ainda tratamentos específicos para esta patologia. E mesmo as

guidelines da matéria propõem opções terapêuticas que em alguns pontos são contraditórias, e este facto deve-se em grande parte à disparidade das conclusões resultantes da investigação científica. As estratégias terapêuticas mais utilizadas prendem-se com o uso de bloqueadores do eixo renina-angiotensina, de óleo de peixe, de antiagregantes plaquetários, de corticosteroides e de uma miríade de imunossupressores. Opções cirúrgicas como a realização de amigdalectomia ou transplantação renal foram também propostas. E mesmo intervenções ao nível do estilo de vida parecem ser efetivas. Todas estas indefinições ao nível do tratamento tornaram esta uma área muito apetecível para os investigadores que almejam encontrar um tratamento realmente efetivo para aquela que é a glomerulonefrite primária mais frequente em todo o mundo.

## Bibliografia

1. Floege J, Moura IC, Daha MR. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*. 2014;36(4):431-42.
2. Donadio J, Grande J. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2002;347(10):738-48.
3. Feehally J, Cameron JS. IgA nephropathy: Progress before and since berger. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2011;58(2):310-9.
4. Lai KN, Tang SCW, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2016;16001.
5. Feehally J, Barratt J. The Genetics of IgA Nephropathy: An Overview from Western Countries. *Kidney Dis (Basel, Switzerland) [Internet]*. 2015;1(1):33-41.
6. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch-Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2015;14(7):579-85.
7. Soares MF. An update on pathology of IgA nephropathy. *J Bras Nefrol [Internet]*. 2016;38(4):435-40.
8. Mestecky J, Raska M, Julian BA, Gharavi AG, Renfrow MB, Moldoveanu Z, et al. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease. *Annu Rev Pathol [Internet]*. 2013;8:217-40.
9. Donadio J V., Grande JP. IgA Nephropathy. *N Engl J Med [Internet]*. 2013;347(10):738-48.
10. Gu Y, Wang Y, Ji C, Fan P, He Z, Wang T, et al. Syndrome Differentiation of IgA Nephropathy Based on Clinicopathological Parameters: A Decision Tree Model. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2017;2017.
11. Tsui DK. 1 This article is protected by copyright. All rights reserved. 2008;4-6.
12. Fabiano RCG, Pinheiro SVB, Simões e Silva AC. Immunoglobulin A nephropathy: a pathophysiology view. *Inflamm Res*. 2016;65(10):757-70.
13. Pillai U, Balabhadraputani K, Bhat Z. Immunoglobulin A nephropathy: a review of current literature on emerging pathophysiology. *Am J Med Sci [Internet]*. 2014;347(3):249-53.
14. Woof JM, Russell MW. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol [Internet]*. 2011;4(6):590-7.

15. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr a. B, Renfrow MB, et al. The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1795-803.
16. Glassock RJ. The pathogenesis of IgA nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2011;20(2):153-60.
17. Robert T, Berthelot L, Cambier A, Rondeau E, Monteiro RC. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trends Mol Med* [Internet]. 2015;xx(Box 1):1-14.
18. Zhang C, Zeng X, Li Z, Wang Z, Li S. Immunoglobulin A nephropathy: Current progress and future directions. *Transl Res* [Internet]. 2015;166(2):134-44.
19. Barratt J, Feehally J. IgA Nephropathy. 2005;2088-97.
20. Coppo R, Amore A. Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney Int*. 2004;65(5):1544-7.
21. Noris M, Remuzzi G. Genetics of Immune-Mediated Glomerular Diseases: Focus on Complement. *Semin Nephrol* [Internet]. 2017;37(5):447-63.
22. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(25):2402-14.
23. Chacko B. IgA nephropathy in India: what we do know. *Ren Fail*. 2011;33(1):102-7.
24. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(8):1541-8.
25. Floege J. Prognostic assessment of IgA nephropathy: How much does histology add? *Kidney Int* [Internet]. 2016;89(1):19-21.
26. Szeto CC, Lai FMM, To KF, Yuk-Hwa Wong T, Chow KM, Cheung-Lung Choi P, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med*. 2001;110(6):434-7.
27. Shen P, He L, Huang D. Clinical course and prognostic factors of clinically early IgA nephropathy. *Neth J Med*. 2008;66(6):242-7.
28. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol*. 2004;24(3):179-96.
29. Canetta PA, Kiryluk K, Appel GB. Glomerular diseases: Emerging tests and therapies for IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):617-25.
30. Yu H-H, Chiang B-L. Diagnosis and classification of IgA nephropathy. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):556-9.
31. Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2014;10(8):445-54.

32. Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin a nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):823-9.
33. Hotta O, Furuta T, Chiba S, Tomioka S, Taguma Y. Regression of IgA nephropathy: A repeat biopsy study. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(3):493-502.
34. Gu X, Herrera GA. The Value of Electron Microscopy in the Diagnosis of IgA Nephropathy. *Ultrastruct Pathol* [Internet]. 2002;26(4):203-10.
35. Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(4):511-35.
36. Markowitz G. Glomerular disease: Updated Oxford Classification of IgA nephropathy: a new MEST-C score. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;
37. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, et al. Autoantibodies Targeting Galactose-Deficient IgA1 Associate with Progression of IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012;23:1579-87.
38. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(12):995-1003.
39. Roberts PF, Waller TA, Brinker TM, Riffe IZ, Sayre JW, Bratton RL. Henoch-Schönlein purpura: A review article. *South Med J*. 2007;100(8):821-4.
40. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(5):598-602.
41. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int*. 2001;59(3):823-34.
42. Davin J-C, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2014;10(10):563-73.
43. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2014;30(2):245-52.
44. Floege J. Prognostic assessment of IgA nephropathy: How much does histology add? *Kidney Int*. 2016;89(1):19-21.
45. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: A nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3068-74.
46. Tomino Y. Immunopathological predictors of prognosis in IgA nephropathy. *New Insights into Glomerulonephritis* [Internet]. 2012;28(10):65-74.

47. Huang L, Guo FL, Zhou J, Zhao YJ. IgA Nephropathy Factors that Predict and Accelerate Progression to End-Stage Renal Disease. *Cell Biochem Biophys*. 2014;68(3):443-7.
48. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007;18(12):3177-83.
49. Hokama. Prediction of Diagnosis of Immunoglobulin A Nephropathy Prior to Renal Biopsy and Correlation With Urinary Sediment Findings and Prognostic Grading. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2007;21(2):71-6.
50. Maeda A, Gohda T, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I, Tomino Y. Significance of serum IgA levels and serum IgA/C3 ratio in diagnostic analysis of patients with IgA nephropathy. *J Clin Lab Anal*. 2003;17(3):73-6.
51. Pan M, Zhang J, Li Z, Jin L, Zheng Y, Zhou Z, et al. Increased C4 and decreased C3 levels are associated with a poor prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy: a retrospective study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017;18(1):231.
52. Mcquarrie EP, Mackinnon B, Bell S, Fleming S, Mcneice V, Stewart G, et al. Multiple socioeconomic deprivation and impact on survival in patients with primary glomerulonephritis. 2017;10(1):49-54.
53. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* [Internet]. 2009;76(5):534-45.
54. Yu H-H, Chiang B-L. Diagnosis and classification of IgA nephropathy. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014;13(4-5):556-9.
55. Cheung, Chee K. Barratt J. Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 14].
56. Pozzi C. Treatment of IgA nephropathy. *J Nephrol* [Internet]. 2016;29(1):21-5.
57. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* [Internet]. 2006;69(11):1939-44.
58. Cattran DC, Appel GB. Treatment and prognosis of IgA nephropathy [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 18].
59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2013;2(Suppl.):139-274.



60. Dillon JJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2004;24(3):218-24.
61. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2001;38(1):18-25.
62. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011;(3).
63. Misra S, Stevermer JJ. ACE inhibitors and ARBs: One or the other—not both—for high-risk patients. *J Fam Pract* [Internet]. 2009;58(1):24-7.
64. IgA Nephropathy. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;16002.
65. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2017;(September):1-11.
66. Coppo R, Amore A, Peruzzi L, Mancuso D, Camilla R. Angiotensin antagonists and fish oil for treating IgA nephropathy. *Contrib Nephrol*. 2007;157:27-36.
67. Brinson BE, Miller S. Fish Oil. *J Pharm Pract* [Internet]. 2012;25(1):69-74.
68. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. 2012;81(9):833-43.
69. Feriozzi S, Polci R. The role of tonsillectomy in IgA nephropathy. *J Nephrol*. 2016;29(1):13-9.
70. Duan J, Liu D, Duan G, Liu Z. Long-term efficacy of tonsillectomy as a treatment in patients with IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(1):103-12.
71. Taji Y, Kuwahara T, Shikata S. Meta-analysis of antiplatelet therapy for IgA nephropathy. 2006;268-73.
72. Rosselli JL, Thacker SM, Karpinski JP, Petkewicz KA. Treatment of IgA Nephropathy : An Update OBJECTIVE : 2011;45.
73. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int* [Internet]. 2001;60(5):1948-54.
74. Vecchio M, Bonerba B, Sc P, Jc C, Ruospo M, Ja S, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy ( Review ). 2015;(8).
75. Pozzi C. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2004;15(1):157-63.

76. Kawamura T. Treatment of IgA Nephropathy : Corticosteroids , Tonsillectomy , and. 2007;157:37-43.
77. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2010;21(10):1783-90.
78. Baraldi O, Comai G, Cuna V, Cappuccilli M, Serra C, Ronco C, et al. Mycophenolate Mofetil: A Possible Alternative Treatment for IgA Nephropathy. Contrib Nephrol. 2017;190:108-16.
79. Xu G, Tu W, Jiang D, Xu C. Mycophenolate mofetil treatment for IgA nephropathy: A meta-analysis. Am J Nephrol. 2009;29(5):362-7.
80. Yuan D, Fang Z, Sun F, Chang J, Teng J, Lin S, et al. Effect of Vitamin D and Tacrolimus Combination Therapy on IgA Nephropathy. Med Sci Monit [Internet]. 2017;23:3170-7.
81. Floege J. Glomerular disease: Rituximab therapy for IgA nephropathy. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2016;13(3):138-40.
82. Lundberg S, Westergren E, Smolander J, Bruchfeld A. B cell depleting therapy with rituximab or ofatumumab in immunoglobulin A nephropathy or vasculitis with nephritis. Clin Kidney J. 2017;10(1):20-6.
83. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017;28(4):1306-13.
84. Coppo R. Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy. Pediatr Nephrol [Internet]. 2017;32(5):725-31.